

## Guía de práctica clínica para el manejo del cáncer de pulmón de células pequeñas: enfermedad limitada

Luis A. Cabrera-Miranda<sup>1</sup>, Francisco J. Lozano-Ruiz<sup>2</sup>, Mónica Blake-Cerda<sup>3</sup>, José F. Corona-Cruz<sup>1</sup>, Roberto Sánchez-Reyes<sup>4</sup>, Sandra I. Pérez-Álvarez<sup>5</sup>, Diego A. Díaz-García<sup>6</sup>, Mario E. Álvarez-Bojórquez<sup>7</sup>, Raúl Rivera-Márquez<sup>8,9</sup>, Raúl A. López-Saucedo<sup>10</sup>, Laura M. Bolaño-Guerra<sup>1</sup>, Federico Maldonado-Magos<sup>1</sup>, Fernando Aldaco-Sarvide<sup>11</sup>, Adriana Alvarado-Zermeño<sup>12</sup>, Luis J. Barajas-Figueroa<sup>7</sup>, Yolanda Bautista-Aragón<sup>14</sup>, Francina V. Bolaños-Morales<sup>15</sup>, Graciano Castillo-Ortega<sup>16</sup>, Jesús A. Félix-Leyva<sup>17</sup>, Raquel Gerson-Cwilich<sup>3</sup>, Enrique Guzmán-de Alba<sup>3</sup>, Ángel A. López-Galindo<sup>18</sup>, Carlos Mariscal-Ramírez<sup>19</sup>, Rafael Piñeiro-Retif<sup>20</sup>, Rubí Ramos-Prudencio<sup>5</sup>, Jerónimo Rodríguez-Cid<sup>15</sup>, Fernando Silva-Bravo<sup>21</sup> y Óscar Arrieta<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Cancerología, Ciudad de México; <sup>2</sup>Servicio de Radio-Oncología, Médica Sur, Ciudad de México; <sup>3</sup>Servicio de Radio-Oncología, Centro Médico ABC, Ciudad de México; <sup>4</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México; <sup>5</sup>Departamento de Radio-Oncología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México; <sup>6</sup>Departamento de Oncología, Hospital Ángeles del Carmen, Guadalajara, Jal.; <sup>7</sup>Departamento de Cirugía, Centro de Alta Especialidad en Oncología San José, Hermosillo, Son.; <sup>8</sup>Departamento de Oncología, Hospital General Regional 1, IMSS, Ciudad Obregón, Son.; <sup>9</sup>Hospital Adolfo López Mateos, ISSSTE, Ciudad Obregón, Son.; <sup>10</sup>Departamento de Cirugía Oncológica, Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes, Ags.; <sup>11</sup>Departamento de Oncología Médica, Centro Médico Nacional 20 de Noviembre, ISSSTE, Ciudad de México; <sup>12</sup>Servicio de Radio-Oncología, Centro Médico Nacional de Occidente, Guadalajara, Jal.; <sup>13</sup>Departamento de Oncología, Hospital Star Médica, Ciudad Juárez, Chih.; <sup>14</sup>Departamento de Oncología Médica, Hospital Ángeles México, Ciudad de México; <sup>15</sup>Departamento de Oncología Médica, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México; <sup>16</sup>Departamento de Cirugía, Hospital General del Estado, Hermosillo, Son.; <sup>17</sup>Servicio de Radio-Oncología, Coordinación de Atención Oncológica, IMSS, Ciudad de México; <sup>18</sup>Departamento de Oncología Médica, Grupo Opciononcología, Monterrey, N.L.; <sup>19</sup>Servicio de Radio-Oncología, Hospital San Javier, Guadalajara, Jal.; <sup>20</sup>Departamento de Radio-Oncología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, N.L.; <sup>21</sup>Departamento de Oncología Médica, Unidad Médica de Alta Especialidad, IMSS, Puebla, Pue. México

### Resumen

**Antecedentes:** El cáncer de células pequeñas (CPCP) representa el 13-15% del total de neoplasias primarias de pulmón. Se caracteriza por su rapidez en la tasa de crecimiento y en el desarrollo de metástasis a distancia. **Objetivos:** Orientar y estandarizar el tratamiento del CPCP, enfermedad limitada, en México, basado en evidencia clínica nacional e internacional. **Material y métodos:** Este documento se desarrolló como una colaboración entre el Instituto Nacional de Cancerología y la Sociedad Mexicana de Oncología en cumplimiento con estándares internacionales. Se integró un grupo conformado por oncólogos médicos, cirujanos oncólogos, cirujanos de tórax, radio-oncólogos y metodólogos con experiencia en revisiones sistemáticas de la literatura y guías de práctica clínica. **Resultados:** Se consensuaron, por el método Delphi y en reuniones a distancia, las recomendaciones en CPCP enfermedad limitada, producto de las preguntas de trabajo. Se identificó y evaluó críticamente la evidencia científica que responde a cada una de dichas preguntas clínicas, antes de incorporarla a la guía. **Conclusión:** Esta guía proporciona recomendaciones clínicas para el manejo de la enfermedad limitada del CPCP y durante el proceso de toma de decisiones de los clínicos involucrados con su manejo en nuestro país para mejorar la calidad de la atención clínica en estos pacientes.

### \*Correspondencia:

Óscar Arrieta  
E-mail: ogar@unam.mx

Fecha de recepción: 12-09-2022  
Fecha de aceptación: 12-10-2022  
DOI: 10.24875/j.gamo.22000121

Disponible en internet: 05-01-2023  
Gac Mex Oncol. 2023;22(1):3-23  
www.gamo-smeo.com

2565-005X/© 2022 Sociedad Mexicana de Oncología. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón. Cáncer de pulmón de células pequeñas. Cáncer de pulmón estadios tempranos. Cáncer de pulmón enfermedad limitada. Guías de práctica clínica. Medicina basada en evidencia.

## Clinical practice guideline for the management of small cell lung cancer: limited disease

### Abstract

**Background:** Small cell lung cancer (SCLC) represents 13-15% of all primary lung neoplasms and is characterized by rapid growth rate and development of distant metastases. **Objectives:** To guide and standardize the treatment of limited disease small cell lung cancer in Mexico based on national and international clinical evidence. **Material and methods:** This document was developed as a collaboration between the National Cancer Institute and the Mexican Society of Oncology in compliance with international standards. An interdisciplinary group was formed, including medical oncologists, oncological surgeons, thoracic surgeons, radiation oncologists, and methodologists with experience in systematic reviews of the literature and clinical practice guidelines. **Results:** Consensus recommendations were reached, both by the Delphi method and in remote meetings, for limited SCLC disease resulting from the same number of work questions. The scientific evidence that answers each of these clinical questions was identified and critically evaluated, before being incorporated into the body of evidence of the guide. **Conclusion:** This guide provides clinical recommendations for the management of limited disease SCLC to contribute to the decision-making process of the clinicians involved with its management in our country, hoping that this will contribute to improving the quality of clinical care in these patients.

**Keywords:** Lung cancer. Small cell lung cancer. Early-stage lung cancer. Limited disease. Practice guidelines. Evidence-based medicine.

### Medicina basada en evidencia y los objetivos de la guía

En México, como en muchos otros países, el cáncer pulmonar (CP) representa un problema de salud pública, por lo que su atención debe ser considerada una prioridad en la toma de decisiones en cuanto a diagnóstico, manejo y control y debe estar basada en las recomendaciones internacionalmente reconocidas, mismas que se integrarán en esta guía de práctica clínica (GPC).

El Instituto Nacional de Medicina de Estados Unidos de Norteamérica (IOM) define las GPC como «recomendaciones desarrolladas sistemáticamente para asistir a los clínicos y a los pacientes en su toma de decisiones para una mejor calidad en la atención de la salud en condiciones específicas». Su objetivo es mantener disponible el conocimiento científico, sustentar los procesos de educación médica, apoyar a los tomadores de decisión en políticas públicas y a los administradores para hacer más eficiente el uso de recursos y, con ello, decidir cuáles son las tecnologías más costo-eficientes en salud<sup>1-4</sup>.

Las GPC requieren de una metodología sólida para su desarrollo, que debe integrar la mejor evidencia disponible incorporada a la mejor experiencia clínica y a los puntos de vista de los usuarios finales, entre los que se deben contemplar a pacientes y sus cuidadores, administrativos, médicos familiares, realizadores de políticas

en salud, así como cualquier organización que se desarrolle en el campo de la atención médica<sup>4-6</sup>.

La clasificación de la evidencia científica se llevó a cabo tomando en cuenta la que fue desarrollada por la Red Colegiada para el Desarrollo de Guías de Escocia (SIGN, *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*). En ella se otorga el nivel más alto de evidencia a las revisiones sistemáticas (RS) de estudios clínicos controlados y aleatorizados (ECA) con muy bajo riesgo de sesgo, y así va disminuyendo la calidad de la evidencia, pasando por ECA con alto riesgo de sesgo, estudios de cohortes, casos y controles hasta llegar a los estudios no analíticos como las series de casos y los reportes de casos. En el nivel inferior de la evidencia se encuentra la opinión de los expertos<sup>7</sup>.

El objetivo de esta GPC es orientar y estandarizar el tratamiento del CP de células pequeñas en México, basado en evidencia clínica nacional e internacional.

### Material y métodos

#### Grupo de desarrollo de la guía

Se integró el grupo de desarrollo de la guía (GDG) de forma interdisciplinaria compuesto por expertos clínicos en oncología médica, cirugía oncológica y radio-oncología; y representativo tanto geográficamente como institucionalmente. También se incluyeron expertos metodológicos

con experiencia en el desarrollo de RS de la literatura y GPC. El grupo de trabajo, constituido por nueve especialistas, divididos en tres equipos (cirugía, radio-oncología y oncología médica) constituyó un grupo de coordinadores académicos (GC) que se reunió en múltiples ocasiones para definir el modo de trabajo, los tiempos y la distribución de las responsabilidades, los aspectos importantes en la definición de alcances generales de la GPC, la lista de preguntas clínicas estructuradas y los reactivos necesarios para construir un sondeo Delphi (que se aplicó al GDC). Posteriormente, dicho grupo analizó las respuestas para estructurar las recomendaciones finales.

### **Definición de alcances**

El GC llevó a cabo la definición de los alcances generales de la GPC, en donde se acordaron las características de la población incluida que tratar, así como las características de la población que no se incluirá en el documento.

Los aspectos más importantes del documento de alcances se enlistan a continuación:

- Características de la población que será incluida.
- Definición de la población que no será cubierta por la GPC.
- Escenario o escenarios clínicos en los que se planea que las recomendaciones de la GPC serán implementadas.
- Diferentes tipos de aspectos clínicos que serán evaluados durante el desarrollo de la GPC, y en los cuales se contemplan pruebas diagnósticas, intervenciones médicas e intervenciones quirúrgicas, entre otros.
- Información específica para los usuarios.
- Desenlaces clínicos que serán considerados para evaluar las distintas intervenciones terapéuticas y diagnósticas.

### **Preguntas clínicas estructuradas**

El objetivo de esta fase se enfocó en elaborar el listado completo de preguntas clínicas que desarrollen el tema de la guía. La respuesta a estas preguntas originó recomendaciones para los usuarios de la GPC. Se aseguró que las preguntas clínicas abordaran brechas en el conocimiento y temas clínicos relevantes de acuerdo con los miembros del GDG. Se buscó que las preguntas clínicas fueran claras, precisas y específicas para facilitar la búsqueda de la evidencia científica. Asimismo, se solicitó a los coordinadores que proporcionaran académicos términos de búsqueda y descriptores para cada subtema; tratamiento de oncología médica, quirúrgico, profilaxis y radioterapia.

Para el planteamiento de las preguntas clínicas se consideró el esquema PICO, el cual tiene en cuenta los siguientes componentes:

- Paciente: grupos de edad, estadio de la enfermedad, comorbilidad, etc.
- Intervención: intervención, factor pronóstico, agente etiológico, prueba diagnóstica, tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc.
- Comparación: alternativa a la intervención en estudio, como: tratamiento habitual o placebo, ausencia de un factor de riesgo, ausencia de agente etiológico, patrón oro o de referencia de una prueba diagnóstica, etc.
- Desenlaces (*outcomes*): variables de resultado clínicamente importantes en el caso de estudios sobre eficacia, pronóstico o etiología, y estimadores de rendimiento o validez.

### **Búsqueda exhaustiva de la evidencia científica**

La evidencia fue identificada siguiendo algoritmos y estrategias validadas internacionalmente. Se identificaron términos MeSH (*Medical Subject Headings*) ensamblando una estrategia de búsqueda sensible y específica, que además de explícita, sea reproducible. De acuerdo con la naturaleza de la pregunta clínica que responder, se estableció el tipo de estudio que fuera más confiable para contestarla.

La revisión bibliográfica preliminar incluyó la localización de GPC relevantes que ya existan sobre el mismo tema, así como RS, metaanálisis, estudios clínicos aleatorizados, estudios observacionales y consensos en un periodo de publicación en los últimos 10 años.

Las bases de datos consultadas para localizar la evidencia científica relevante para nuestra GPC fueron: Medline, PubMed, Ovid, Cochrane Database of Systematic Reviews, NICE (*National Institute for Clinical Excellence*, Instituto Nacional para la Excelencia Clínica del Reino Unido), CENETEC (Centro Nacional de Excelencia Tecnológica), Biblioteca Virtual de Salud, Lilacs, Scielo, Google Scholar Medigraphic y Nieto Editores.

### **Evaluación de calidad y jerarquización de la evidencia**

Se emplearon herramientas validadas para evaluar la calidad de la evidencia científica considerando el

tipo de documento evaluado. En el caso de las GPC se empleó la herramienta Agree II (*The appraisal of guidelines for research & evaluation*). En el caso de las RS de la literatura se empleó la herramienta Amstar II (*Assessing the methodological quality of systematic reviews*). Para el caso en el que se condujo una RS de estudios clínicos se utilizaron las siguientes herramientas: Consort (*Consolidated Standards of Reporting Trials*) lineamientos para ECA, MOOSE (*Metaanalysis Of Observational Studies in Epidemiology*), Quadas (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) para estudios de prueba diagnóstica y STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) para estudios observacionales.

### Extracción de la evidencia y análisis

Las GPC requieren de la incorporación de RS para sostener las recomendaciones clínicas. Previa evaluación de estas en el GDG, se consideraron las medidas de asociación resultado de los metaanálisis reportados en estas para determinar el tamaño del efecto global, ya fuere la razón de momios (*odds ratio*), el riesgo relativo o la diferencia de los promedios ponderados de los efectos (*weighted mean estimate of the effect*), de acuerdo con los distintos desenlaces definidos por el GDG.

En los casos de las preguntas clínicas donde no se encontraron RS publicadas de buena calidad, se llevó a cabo la RS para identificar estudios clínicos. Una vez evaluada la calidad y la posibilidad de sesgo, se llevó a cabo el metaanálisis. Después de extraer las medidas de asociación, se determinó el grado de heterogeneidad entre los resultados de los estudios, para ello se utilizó la prueba Q de Der Simonian y Laird.

### Consenso formal de expertos

Para la realización de las GPC de tratamiento de CPCP México 2021 se seleccionó el método Delphi modificado para ser empleado como metodología de consenso y se realizó una ronda de sondeo y una reunión presencial.

El método Delphi de consenso formal es el recomendado en el escenario de desarrollo de una GPC. Es un método sistemático, interactivo, iterativo y que se basa en la reunión de un grupo de expertos. Cada uno de los expertos contesta preguntas, las cuales pueden ser ajustadas de acuerdo con las respuestas en distintas rondas posteriores. El método tiene cuatro características:

- Anonimato de los participantes y respuesta individual para permitir una libre expresión sin sesgos.
- Retroalimentación controlada a los participantes por parte de los investigadores entre rondas de sondeos para explorar puntos específicos no resueltos.
- Rondas repetidas para permitir a los participantes aclarar, modificar o extender sus respuestas.
- Modificación o adición de reactivos según las respuestas<sup>8</sup>.

Los reactivos del primer sondeo tienden a ser más generales y se vuelven más específicos en las siguientes. El número de rondas depende del tema que resolver; a más controvertido, mayor el número de rondas necesarias.

El método Delphi modificado agrega a las rondas de sondeo el realizar entrevistas a profundidad o reuniones presenciales de discusión. Estas modificaciones permiten alcanzar consensos en la toma de decisiones en el área de la salud con relativa prontitud<sup>9</sup>.

### Redacción de las recomendaciones

Los miembros del GC se reunieron en diversas ocasiones para revisar la evidencia que responde a las preguntas clínicas estructuradas y de acuerdo con el nivel de evidencia poder determinar el grado de recomendación y la redacción de estas.

### NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADO DE RECOMENDACIÓN

La clasificación de la evidencia científica se llevó a cabo tomando en cuenta la clasificación desarrollada por la SIGN (Tabla 1). En ella se otorga el nivel más alto de evidencia a las RS de ECA con un muy bajo riesgo de sesgo, y así va disminuyendo la calidad de la evidencia, pasando por los ECA con alto riesgo de sesgo, estudios de cohortes, casos y controles hasta llegar a los estudios no analíticos como series y reportes de casos. En el nivel más inferior de evidencia se encuentra la recomendación de expertos.

## Introducción

### Epidemiología

El CP representa la segunda neoplasia más frecuente en el mundo, con más de 2 millones de casos (11.4%) en 2020, y la primera causa de muerte por cáncer, con 1,796,144 casos (18%)<sup>10</sup>. En México es la quinta causa más frecuente de cáncer, con 7,588 casos en 2020 y la quinta en mortalidad con 7,500 casos en ambos

sexos. En hombres representó la segunda causa en mortalidad, mientras que en mujeres fue la décima en incidencia y séptima en mortalidad<sup>11</sup>.

Del total de neoplasias primarias de pulmón, el cáncer de células pequeñas (CPCP) representa el 13-15%, mientras que el de células no pequeñas (CPCNP) alrededor del 85%<sup>12,13</sup>. La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2015 de tumores pulmonares agrupa al CPCP dentro de los tumores neuroendocrinos<sup>5</sup>, siendo la forma más agresiva de CP<sup>14</sup>.

### Definición

El CPCP se define por tamaño pequeño, núcleo escaso, nucléolo discreto o ausente, cromatina nuclear finamente granular, tasa mitótica alta y necrosis frecuente. El CPCP típico incluye solo células pequeñas (90% de casos), mientras que el resto se denomina combinado, el cual se caracteriza por componentes de células grandes<sup>15-17</sup>.

Este tipo de cáncer se diferencia del CPCNP por su rapidez tanto en la tasa de crecimiento como en el desarrollo de metástasis a distancia. A pesar de que este tipo de neoplasia tiene muy buena respuesta inicial al tratamiento con quimioterapia, la mayoría de los pacientes presenta recaídas a los pocos meses de haber iniciado el tratamiento.

El CPCP se considera un tipo de CP de origen neuroendocrino de pulmón. El sistema de clasificación de la OMS<sup>18</sup> clasifica a los tumores neuroendocrinos de origen pulmonar en:

- CPCP.
- Histologías mixtas, consistentes en tumores con componente de células pequeñas con algunas áreas de tumores de células no pequeñas.
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes (CPCG).
- Tumores carcinoides, típico y atípico.

Se considera que el CPCP y el CPCG son tumores de grado alto, mientras que el tumor carcinoide típico y atípico son de grado bajo o intermedio.

En el CPCP y CPCG existen diversos marcadores tumorales sugestivos de su origen pulmonar y/o neuroendocrino, auxiliares para su diagnóstico<sup>19</sup>. Entre ellos se pueden encontrar los siguientes:

- Expresión de citoqueratinas y antígenos de membrana epitelial consistentes con su origen epitelial.

**Tabla 1.** Niveles de evidencia y grados recomendación según el método SIGN (*The Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group*)

Niveles de evidencia	
1*	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
1**	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo
1***	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA, o ECA con alto riesgo de sesgo
2*	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de casos y controles o de cohortes o Estudios de casos y controles o de cohortes de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión, sesgo o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2**	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de confusión, sesgo o azar y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
2***	Estudios de casos y controles o de cohortes con un alto riesgo de confusión, sesgo o casualidad y un riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos (p. ej., informes de casos, series de casos)
4	Opinión de expertos

\* Se aplica si se cumplen todos o la mayoría de los criterios de la lista de verificación: cuando no se cumplen los criterios, se cree que es muy poco probable que se modifiquen las conclusiones del estudio o revisión.

\*\* Se aplica si se cumplen algunos de los criterios de la lista de verificación: cuando los criterios no se cumplen o no se describen adecuadamente, se cree que es poco probable que se modifiquen las conclusiones del estudio o revisión.

\*\*\* Se aplica si se cumplen pocos o ningún criterio de la lista de verificación: cuando los criterios no se cumplen o no se describen adecuadamente, se cree que las conclusiones del estudio o revisión probablemente se alterarán o es muy probable que se modifiquen.

Grados de recomendaciones	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ECA calificado como 1++y directamente aplicable a la población objetivo o una revisión sistemática de ECA o un conjunto de pruebas que consta principalmente de estudios clasificados como 1+directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la coherencia general de los resultados.
B	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios calificados como 2++directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la consistencia general de los resultados o evidencia extrapolada de estudios calificados como 1++o 1+.
C	Un cuerpo de evidencia que incluye estudios calificados como 2+directamente aplicables a la población objetivo y que demuestren la consistencia general de los resultados o evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++o nivel de evidencia 3 o 4, o evidencia extrapolada de estudios calificados como 2+.

ECA: estudio controlado y aleatorizado.  
Adaptada de Harbour et al., 2001<sup>7</sup>.

- En la mayoría de los casos existe una expresión positiva del factor-1 de transcripción tiroideo (TTF1), que puede ayudar a determinar su origen pulmonar.
- Aproximadamente en el 75% de los tumores hay una expresión de algún marcador neuroendocrino; sin embargo su ausencia no descarta el diagnóstico. Entre los marcadores se encuentran la sinaptofisina, cromogranina, CD56, factor de crecimiento tipo 1 parecido a la insulina (IGF-1), enolasa neuronal específica (NSE) y la molécula de adhesión de células neuronales (NCAM).

### Alteraciones moleculares

El desarrollo tumoral es producto de la alteración de múltiples vías encargadas de la proliferación celular y de genes supresores, relacionados principalmente con la exposición persistente al tabaco u otros carcinógenos.

En el CPCP se han detectado múltiples defectos genéticos involucrados en la oncogénesis. Entre los más comunes se encuentran<sup>20</sup>:

- La mutación de p53 y la pérdida de la función del gen de retinoblastoma (RB1), presente en la mayoría de los pacientes con CPCP (75 al 98%)<sup>21,22</sup>.
- En prácticamente todos los tumores de CPCP se observa la delección 3p(14-23) en la región que contiene al gen supresor de tumor FHIT.
- Otro hallazgo frecuente es la ganancia en número de copias en 7p22.3, que comprende MAD1L1, la cual codifica la proteína MAD1 del punto de control del conjunto del huso mitótico.
- Amplificación de MYC en aproximadamente 20%<sup>23</sup>.

En contraste con el CPCNP, donde existen múltiples alteraciones predictivas de tratamiento blanco (como las alteraciones en EGFR, ALK, ROS1 y KRAS, entre otras), en el CPCP en raras ocasiones se encuentran dichas alteraciones, con excepción de pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma con transformación neuroendocrina.

Dichas mutaciones confieren un comportamiento agresivo y aumentan la supervivencia de las células carcinogénicas<sup>16</sup>.

### Factores de riesgo

El principal factor de riesgo es el tabaquismo<sup>15</sup>, que se encuentra hasta en el 97% de los casos, aunque se han informado casos raros en personas que nunca han fumado<sup>7,8</sup>. La prevención del tabaquismo o su suspensión es la estrategia más efectiva para reducir el impacto

de la enfermedad<sup>6</sup>. Es igual de prevalente en hombres que en mujeres; sin embargo en la población de mayores de 70 años incrementó hasta el 44% en 2010<sup>6</sup>.

### Pronóstico

El pronóstico en el CPCP es pobre. La mediana de supervivencia sin tratamiento es de dos a cuatro meses<sup>7</sup>. Los factores de mal pronóstico en el CPCP incluyen deterioro del estado funcional, pérdida de peso, aumento de la edad, género masculino, lactato deshidrogenasa elevada y sodio bajo (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética)<sup>6,7</sup>.

### Presentación

Frecuentemente son tumores de crecimiento central con involucro de adenopatías mediastinales.

Se presenta típicamente en hombres, mayores de 70 años, fumadores o exfumadores, con varias comorbilidades. El inicio de síntomas es rápido, con aparición 8-12 semanas antes de la presentación. Los síntomas más frecuentes son tos, sibilancias, disnea, hemoptisis, síntomas por diseminación intratorácica a pared torácica, síndrome de vena superior, dolor, además de fatiga, anorexia, disminución de actividad física, pérdida de peso y síntomas neurológicos, entre otros<sup>7</sup>.

Aproximadamente en el 70% de los casos se presenta como una enfermedad metastásica desde el diagnóstico; los sitios de mayor afectación son hígado, glándulas suprarrenales, hueso, médula ósea y sistema nervioso central (SNC).

### Diagnóstico

La detección temprana de CP con tomografía computarizada (TC) de baja dosis ha mostrado reducir la mortalidad en CPCNP en pacientes de alto riesgo (55-74 años de edad, fumador > 30 paquetes/año, menos de 15 años de abandono de tabaco), pero no se ha encontrado este beneficio en pacientes con CPCP<sup>6,9</sup>. Posiblemente ello esté relacionado con la agresividad del CPCP, reflejado tanto por la aparición de CPCP como un cáncer de intervalo, es decir, diagnosticado entre dos exámenes de TC y el examen de detección principalmente en etapa tardía<sup>6</sup>.

Para el diagnóstico patológico se prefiere la histología sobre citología. Actualmente, no hay ningún biomarcador predictivo disponible; no se recomiendan ni el ligando de muerte programada 1 (PD-L1) ni las pruebas de carga

mutacional tumoral en la práctica clínica habitual<sup>6</sup>. Los estudios de inmunohistoquímica pueden utilizarse en casos difíciles.

### **Estadificación de la enfermedad**

El uso del sistema de estadificación VALG (*Veterans Administration Lung Cancer Chemotherapy Study Group*) continúa en uso por su simplicidad y utilidad clínica. Este sistema divide a la enfermedad en limitada y extensa:

- Enfermedad limitada. Se define como un tumor confinado a un hemitórax y ganglios regionales que pueden ser incluidos en un campo de radioterapia (correspondiente a los estadios I a IIIB del sistema de estadificación tumor-nodo-metástasis [TNM]).
- Enfermedad extensa. Se define como un tumor que no puede ser incluido en un campo de radioterapia, entre los que se encuentra la enfermedad metastásica a distancia, la presencia de derrame pericárdico o pleural, ganglios supraclaviculares contralaterales o afectación ganglionar contralateral.

Este sistema sirve como pronóstico y como guía de opciones terapéuticas, ya que en la enfermedad limitada el tratamiento tiene un intento curativo, mientras que en la enfermedad extensa, únicamente paliativo.

Aun así, se recomienda también clasificar el CPCP por medio de TNM, ya que es un método más preciso para clasificar la enfermedad (Tablas 2 y 3).

## **Enfermedad limitada. Recomendaciones clínicas**

### **Estadificación**

**¿Cuál es la definición de enfermedad limitada y enfermedad extensa según la clasificación de los veteranos? ¿Cuál es el sistema de estadificación recomendado en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas?**

#### **Recomendaciones**

- La definición actual de enfermedad limitada incluye estadio I-III (cualquier T o N, M0) que puede tratarse de forma segura con dosis de radioterapia definitiva. Se excluyen pacientes con T3-T4 por múltiples metástasis pulmonares o con tumor primario o enfermedad ganglionar muy extensa para tratarse con un plan de radioterapia seguro. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C.
- La definición actual de enfermedad extensa incluye estadio IV (cualquier T o N, M1) o cualquier T3-T4

con múltiples nódulos muy extensos o de gran volumen que no puede tratarse con un plan tolerable de radioterapia. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C.

- Se recomienda utilizar el sistema de estadificación TNM del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC), en lugar del sistema de los veteranos para la estadificación del CPCP. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación C.

### **Revisión de la literatura y análisis**

Actualmente sigue vigente una modificación del sistema de dos categorías introducido en 1950 para los estudios clínicos por el Grupo de Estudio Pulmonar de los Veteranos (VALG). El grupo inicialmente catalogó como enfermedad limitada a aquel tumor confinado al hemitórax ipsilateral con ganglios regionales capaces de incluirse en un campo de radioterapia único tolerable, y que correspondían con un TNM estadio I a IIIB. La enfermedad extensa incluye todo tumor que se extiende más allá de los límites de la enfermedad limitada, incluidas metástasis a distancia, derrame pleural o pericárdico maligno e involucro hiliar contralateral o supraclavicular contralateral<sup>24</sup>.

El CPCP se divide en dos estadios según el AJCC (TNM octava edición). El estadio limitado incluye los estadios I-III (cualquier T o N, M0) que pueden tratarse de forma segura con dosis de radioterapia definitiva, excluyendo T3-T4 por múltiples nódulos pulmonares que son muy extensos o tienen un volumen tumoral o ganglionar que es muy grande para incluirse en un plan de radioterapia tolerable. El estadio extendido incluye al estadio IV del TNM (cualquier T o N, M1 a/b/c) o cualquier T3-T4 con múltiples nódulos pulmonares muy extensos o con un volumen tumoral o ganglionar que es muy grande para incluirse en un plan de radioterapia tolerable<sup>25</sup>. En el contexto clínico de enfermedad limitada, la precisión de la estadificación TNM puede ser crítica, la supervivencia global (SG) para etapas clínicas I y II es significativamente diferente de etapas clínicas N2 o N3. El subcomité de CPCP de la Asociación Americana para el Estudio del Cáncer de Pulmón (IASLC) recomienda que la clasificación TNM y que la estratificación por estadios se incorpore en todos los ensayos de CPCP con enfermedad limitada, en particular en aquellos en los que se aborden cuestiones de radiación profiláctica craneal y torácica y los que incluyen un brazo de tratamiento quirúrgico<sup>26</sup>.

**Tabla 2.** Clasificación TNM

T: Tumor primario	
T0	No se puede documentar el tumor primario
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>
T1	Tumor $\leq 3$ cm en su diámetro mayor rodeado por parénquima pulmonar o pleura visceral sin evidencia de invasión más próxima al bronquio lobar (sin invasión del bronquio principal)
T1a (mi)	Adenocarcinoma con invasión mínima
T1a	Tumor $\leq 1$ cm en su diámetro mayor
T1b	Tumor $> 1$ pero $\leq 2$ cm en su diámetro mayor
T1c	Tumor $> 2$ pero $\leq 3$ cm en su diámetro mayor
T2	Tumor $> 3$ pero $\leq 5$ cm o que incluya lo siguiente: – Invasión del bronquio principal sin importar la distancia a la carina pero sin involucro de esta – Invasión de la pleura visceral – Asociado a una atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hiliar, que involucra parte o todo el pulmón
T2a	Tumor $> 3$ pero $\leq 4$ cm en su diámetro mayor
T2b	Tumor $> 4$ pero $\leq 5$ cm en su diámetro mayor
T3	Tumor $> 5$ pero $\leq 7$ cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos pulmonares en el mismo lóbulo o con invasión directa a las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo la pleura parietal o tumores del <i>sulcus superior</i> ), el nervio frénico, pericardio parietal
T4	Tumor $> 7$ cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos pulmonares en diferentes lóbulos ipsilaterales o con invasión directa a las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpos vertebrales y carina
Involucro de ganglios regionales	
N0	Sin involucro de ganglios regionales
N1	Afección de ganglios peribronquiales ipsilaterales o ganglios hiliares ipsilaterales e intrapulmonares, incluyendo involucro por extensión directa
N2	Afección de ganglios mediastinales ipsilaterales y/o subcarinales
N3	Afección de ganglios mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales o supraclaviculares
Metástasis a distancia	
M1	Metástasis a distancia presentes
M1a	Nódulos pulmonares en el pulmón contralateral, nódulos en pleura y pericardio, derrame pleural o pericárdico maligno
M1b	Metástasis extratorácica única
M1c	Enfermedad metastásica múltiple en uno o más órganos

**Tabla 3.** Clasificación de estadios

Estadios			
Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio IA1	T1a (mi)	N0	M0
	T1a	N0	M0
Estadio IA2	T1b	N0	M0
Estadio IA3	T1c	N0	M0
Estadio IB	T2a	N0	M0
Estadio IIA	T2b	N0	M0
Estadio IIB	T1a b c	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N1	M0
Estadio IIIA	T3	N0	M0
	T1a b c	N2	M0
	T2a b	N2	M0
	T3	N1	M0
Estadio IIIB	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T1a b c	N3	M0
	T2a b	N3	M0
Estadio IIIC	T3	N2	M0
	T4	N2	M0
	T3	N3	M0
Estadio IVA	T4	N3	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
	Cualquier T	Cualquier N	M1c

### Evaluación de la extensión de la enfermedad

¿Cuáles son los estudios iniciales que se deben de realizar en un paciente con cáncer de pulmón de células pequeñas?

#### Recomendación

Se recomienda realizar una historia clínica detallada, exploración clínica completa y pruebas de laboratorio. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación A.

Se recomienda como parte de la estadificación inicial del CPCP:

– La realización de TC de tórax, abdomen y pelvis. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación A.

- En caso de que la TC de tórax, abdomen y pelvis iniciales sean negativas para etapas tempranas, se debe completar con una tomografía por emisión de positrones con 18F-fluoro-desoxiglucosa (PET-CT 18-FDG). Los hallazgos obtenidos por PET-CT que pueden modificar cualquier decisión terapéutica requieren confirmación patológica. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación A.
- En caso de no contar con PET-CT 18-FDG, en pacientes con enfermedad limitada, un gammagrama óseo con tecnecio 99m difosfonato de metileno podrá ser de utilidad para identificar metástasis óseas. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación A.
- Se recomienda la realización de una imagen de cráneo, de preferencia una resonancia magnética (RM) de cráneo simple y contrastada (nivel de evidencia 3, grado de recomendación) en caso de no estar disponible una TC de cráneo, esta última con menor sensibilidad. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación A.
- En pacientes con enfermedad extensa/EC IV (que no serán sometidos a irradiación craneal profiláctica) se recomienda realizar RM. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación A.

### Revisión de la literatura y análisis

Tradicionalmente, el CPCP se clasifica de acuerdo con el sistema de clasificación de los veteranos (*Veterans Administration Lung Cancer Study Group*, VASLG) como enfermedad limitada o enfermedad extensa<sup>27</sup>. Sin embargo, la IASLC ha recomendado que la séptima edición del sistema de estadificación tumor-nodo-metástasis (TNM) del Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC) reemplace el sistema del VASLG para la estadificación del CPCP. En este sistema, los estadios I-III corresponden a enfermedad limitada y la etapa clínica IV corresponde a enfermedad extensa<sup>26,28</sup>.

En un estudio de aproximadamente 10,000 pacientes identificados en el registro de cáncer de California (entre 1991 y 2005) se demostró que el sistema de estadificación TNM del AJCC diferencia mejor la supervivencia específica por estadio en el CPCP que el sistema de VASLG y es útil para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la resección quirúrgica<sup>29</sup>. Dado que la enfermedad temprana en CPCP es una enfermedad potencialmente curable, la mayor importancia en su estadificación correcta radica en la identificación de metástasis cuando existen<sup>30</sup>.

Es importante realizar una historia clínica correcta, exploración física completa y laboratorios como biometría hemática, química sanguínea, pruebas de funcionamiento hepático, así como una revisión patológica de la enfermedad. Una adecuada estadificación es fundamental<sup>30</sup>. Para la evaluación de la enfermedad primaria y determinar la extensión se recomienda la realización de una tomografía contrastada de tórax, abdomen superior y pelvis porque se puede identificar la mayoría de los órganos que con mayor frecuencia resultan afectados<sup>31</sup>. A pesar de que el CPCP puede generar metástasis a virtualmente cualquier parte del cuerpo, los lugares más afectados son hueso (19-38%), hígado (17-34%), glándulas suprarrenales (10-17%) y cerebro (0-14%)<sup>6</sup>.

La PET-CT 18-FDG es una herramienta de evaluación, estadificación y reestadificación en CPCP que aporta información anatómica y funcional<sup>30,32</sup>. Los tejidos malignos se caracterizan por una alta tasa de glucólisis, la utilización de FDG, un marcador que compete con la glucosa por la captación de las células, permite evaluar la tasa de metabolismo celular de la glucosa y se relaciona con el potencial de malignidad del tejido<sup>33</sup>.

En un estudio prospectivo realizado en 24 pacientes con enfermedad limitada, completamente estadificados, en el que se evaluó la detección de enfermedad metastásica adicionando PET-CT 18-FDG, se encontró que la PET-CT tiene una alta sensibilidad para CPCP. La adición de la PET-CT 18-FDG a las imágenes convencionales en enfermedad a distancia permitió la detección de metástasis a distancia hasta en un 8.3%<sup>34</sup>. La PET-CT logró identificar enfermedad ganglionar linfática regional que fue negativa en la TC en un 29%, lo cual alteró la terapia en un 25% de los casos. Se debe tener en cuenta que los resultados falsos positivos con PET no son infrecuentes, por lo que Bradley et al. recomiendan que se debe realizar una evaluación adicional con imágenes o biopsia para aclarar los resultados de la PET antes de que se altere el manejo del paciente<sup>34</sup>. Vinjamuri et al.<sup>35</sup> encontraron en un estudio retrospectivo de 137 pacientes que la PET-CT tiene una sensibilidad del 100%; en el 78% de los casos existe una buena relación con la TC: el 4% de los pacientes reestadificados como enfermedad extensa y el 12% fueron reestadificados de enfermedad extensa a limitada, la sensibilidad para detectar enfermedades en SNC fue solo del 45%<sup>35</sup>. La utilidad de la PET en etapa temprana fue evaluada en 14 estudios en los que se comparó PET-CT 18-FDG vs. estadificación convencional. Tras la realización de la PET-CT aproximadamente el

19% de los casos estadificados inicialmente como enfermedad limitada fueron reestadificados como enfermedad extensa y, por el contrario, el 11% de enfermedad extensa a enfermedad limitada, lo que repercute en el cambio de estrategia terapéutica. En caso de no contar con PET-CT, un gammagrama óseo con tecnecio 99m difosfonato de metileno podrá ser de utilidad para identificar metástasis óseas<sup>36,37</sup>.

En CPCP, hasta el 15% de pacientes asintomáticos presenta actividad metastásica en cerebro, incluido un 12% de pacientes con enfermedad limitada<sup>30,32</sup>. La RM de cráneo es superior a la TC de cráneo para detectar metástasis cerebrales. En la era de la TC, la prevalencia de metástasis cerebrales sintomáticas era del 10%, pero incrementó al 24% en la era de la RM; ello a expensas de una mayor detección de metástasis asintomáticas, que aumentó en un 11% con el uso de la RM<sup>38</sup>. Hochstenbag et al. evaluaron la utilidad de la RM para la detección de metástasis cerebrales asintomáticas de 125 pacientes con CPCP asintomáticos. Encontraron metástasis cerebrales en el 15% de los casos y el 12% fue reestadificado como enfermedad extensa<sup>32</sup>. La sensibilidad para detectar metástasis cerebrales es mayor con la RM de cráneo, seguido de la tomografía y, por último, la PET-CT, por lo que la RM es el estudio ideal y obligado para evaluar actividad tumoral cerebral en todos los pacientes<sup>7</sup>. Ante la imposibilidad de realizarla, es aceptable la tomografía con contraste intravenoso. La RM no solo es importante para la estadificación, sino también para la terapia, el pronóstico y la profilaxis de los síntomas. En pacientes con enfermedad extensa que no serán sometidos a irradiación craneal profiláctica, se sugiere la realización de RM a intervalos de tres meses durante el primer año, 18 y 24 meses subsecuentes<sup>39</sup>.

### **Tratamiento de pacientes con enfermedad limitada candidatos a cirugía**

**¿Cuáles son los métodos de evaluación del mediastino previos a la resección quirúrgica en cáncer de pulmón de células pequeñas?**

#### **Recomendaciones**

– En pacientes con CPCP EC I candidatos a cirugía con intención curativa, la evaluación del mediastino no invasiva se realiza con métodos de imagen (TC de tórax contrastada y PET-CT). En caso de estadificarse T1-2 N0 M0 o identificar N+ se debe confirmar o descartar mediante métodos invasivos (mediastinoscopia, ultrasonido endobronquial [EBUS], ultrasonido esofágico

[EUS], videotoracoscopia [VATS]), siempre buscando confirmar la etapa clínica más avanzada. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.

– En pacientes no considerados candidatos quirúrgicos o si se planea un tratamiento no quirúrgico, no se recomienda la estadificación mediastinal invasiva. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C.

### **Revisión de la literatura y análisis**

El CPCP es una enfermedad con alto grado de malignidad, crecimiento acelerado y que desarrolla metástasis tempranas de manera rápida. En pacientes con enfermedad limitada sin involucro ganglionar mediastinal (< 5% de los casos) se recomienda cirugía como terapia locorregional en combinación con quimioterapia. Por lo tanto, es importante determinar correctamente la enfermedad N2 en pacientes potencialmente candidatos a tratamiento quirúrgico<sup>40,41</sup>.

El sistema TNM tiene gran utilidad para seleccionar a los pacientes T1-2 N0 M0 que son elegibles para cirugía. Tras la evaluación inicial, los pacientes con estadificación T1-2 N0 M0, previo a resección, deben someterse a evaluación del mediastino para descartar metástasis ocultas y confirmar el N0, ya que los pacientes N+ no se benefician de cirugía radical<sup>42</sup>.

La realización de una PET-CT preoperatoria puede cambiar el estadio en un 11-17% de los casos. La sensibilidad de las técnicas estándar, comparadas con la PET-CT, es del 79 vs. 93%, respectivamente, con una especificidad del 100% para ambas herramientas<sup>43</sup>. A pesar de que la PET-CT mejora la precisión de la estadificación en CPCP, no deberá omitirse la evaluación patológica de lesiones que pudieran incrementar el estadificación, ya que incluso estas pueden ser falsos positivos en el 8 a 11% de los casos<sup>34,42</sup>.

El método invasivo que elegir dependerá de las estaciones ganglionares que biopsiar de acuerdo con las estaciones en riesgo y morfología de sospecha o actividad metabólica en la PET, así como la experiencia y recursos locales con los que se cuente, principalmente VATS, mediastinoscopia, EBUS/EUS<sup>44</sup>.

La punción transbronquial (PTB) realizada con aguja fina mediante EBUS y/o EUS permite el acceso a la mayoría de las adenopatías. Mediante la PTB-EBUS se logra acceder a adenopatías pretraqueales, traqueales posteriores, subcarinales, hiliares e interlobares (estaciones 2R/2L, 3p, 4R/4L y 7, así como estaciones hiliares 10R/L, 11 R/L y 12), pero no las prevasculares, paraaórticas, paraesofágicas, ni las del ligamento posterior (regiones 3ª, 5, 6, 8 y 9)<sup>45,46</sup>. Con la ayuda de la PTB mediante

EUS que particularmente visualiza mediastino superior, se visualizan adenopatías localizadas a nivel paratraqueal, subcarinal e inferiores (regiones 2R/L, 3p, 4R/L, 7, 8 y 9)<sup>45</sup>. El EUS se considera un estudio complementario a otras técnicas debido a que las estaciones 8 y 9 no son accesibles con EBUS o mediastinoscopia<sup>46</sup>.

La videotoracoscopia permite realiza una biopsia diagnóstica, así como resección de tumores; también proporciona información diagnóstica y de estadificación. La VATS permite la valoración de estaciones derechas 10R, 4R, 7, 8R y 9R y estaciones izquierdas 10L, 5, 6, 7,8L y 9L, aunque quedan sin explorar los ganglios paratraqueales izquierdos (estación 4L) debido a su difícil acceso. La VATS limita su valoración a un solo lado del mediastino. Los valores de estadificación por VATS muestran una sensibilidad entre 0.58-1 (mediana 0.99) y una tasa de falsos negativos del 4%<sup>47</sup>.

En la **tabla 4** se muestran las estaciones ganglionares evaluadas por los diferentes métodos.

### ¿Existe alguna diferencia en cuanto al tipo de abordaje quirúrgico para la cirugía radical en cáncer de pulmón de células no pequeñas?

#### Recomendación

No hay evidencia de superioridad o no inferioridad entre los diversos abordajes quirúrgicos (toracotomía, VATS, RATS) para realizar cirugía radical en CPCP. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C.

### Revisión de la literatura y análisis

Debido a la baja frecuencia de etapas clínicas tempranas consideradas para manejo quirúrgico, no existen estudios aleatorizados, ni evidencia que compare resultados entre abordajes abiertos y de mínima invasión. Consideramos que, independientemente del abordaje elegido, se deberán respetar los principios de la resección oncológica y ofrecer la posibilidad de R0 cuando sea técnica y clínicamente posible.

### ¿Existe algún otro estadio clínico fuera de los tumores T1-T2 N0 M0 en los cuales se pudiera considerar el tratamiento quirúrgico?

#### Recomendación

Casos seleccionados de CPCP T3 N0 M0 pueden ser considerados para cirugía, previa evaluación invasiva del mediastino. Nivel de evidencia 4, grado de recomendación C.

**Tabla 4.** Método de evaluación invasiva de acuerdo con la estación ganglionar

Mediastinoscopia: 2R/2L, 4R/4L, 7
EBUS: 2R/2L, 3p, 4R/4L, 10R/L, 11 R/L y 12
EUS: 2R/L, 3p, 4R/L, 7, 8 y 9
VATS: virtualmente todos los niveles ganglionares

EBUS: ultrasonido endobronquial; EUS: ultrasonido esofágico; VATS: videotoracoscopia.

### Revisión de la literatura y análisis

Desde el primer reporte de manejo quirúrgico en CPCP por Shiels et al.<sup>48</sup>, se han reportado series de casos pequeñas y experiencias de varios centros que soportan el manejo quirúrgico en pacientes con enfermedad T1-3 N0 M0<sup>49-51</sup>. Se considera que basado en el tamaño puede ser una opción el tratamiento quirúrgico en pacientes no metastásicos con T3 y N0 reales, posterior a invasión de mediastino, debido a que la alternativa local para tratamiento es la radioterapia, la cual puede ser no tolerable para cubrir estos volúmenes tumorales. Actualmente, se encuentran en desarrollo protocolos para definir el papel de la neoadyuvancia en estos escenarios<sup>25</sup>.

### ¿Cuál es la recomendación de tratamiento para pacientes EC I-IIA (T1-2 N0 M0), clínicamente inoperable?

#### Recomendación

Los pacientes con CPCP enfermedad limitada y estadio I-IIA (T1-T2 N0 M0) médicamente inoperable pueden considerarse candidatos para radiocirugía estereotáctica (SBRT). Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B.

### Análisis y revisión de la literatura

Solo el 5% de los pacientes con CPCP se presenta en estadio I-IIA (T1-T2 N0 M0)<sup>52</sup>. El tratamiento estándar en este grupo de pacientes es la resección quirúrgica con tratamiento sistémico adyuvante<sup>16,53</sup>. Sin embargo, aún en estadio temprano, la SG a cinco años es del 31%<sup>29,54</sup>. Para pacientes médicamente inoperables o que rechacen esta opción terapéutica, se puede considerar el tratamiento con radioterapia, incluida la técnica SBRT, seguida de quimioterapia. Independientemente de la opción terapéutica elegida, se deben descartar metástasis ocultas mediastinales por el potencial de diseminación temprana del CPCP<sup>53,55</sup>.

El estudio del *Radiation Therapy Oncology Group* (RTOG) 0236 incluyó 55 pacientes con tumores tempranos inoperables, tratados con SBRT 54 Gy en tres fracciones, en los que se consiguió una SG a tres años del 56% y un control local del 98%<sup>56</sup>.

En otra serie en la que se comparó SBRT vs. resección quirúrgica, se reportó una SG a tres años del 95% y un excelente perfil de toxicidad<sup>57</sup>. Una de las series más grandes incluyó 74 pacientes con CPCP estadio I tratados con SBRT con BED > 100 Gy, el 56% de los pacientes también recibió tratamiento sistémico y el 23% recibió radioterapia profiláctica a cráneo (PCI). La supervivencia media fue de 18 meses y el control local a tres años del 96%<sup>58</sup>. Es importante tener en cuenta la localización del tumor y cercanía a estructuras mediastinales en riesgo, especialmente en tumores centrales y ultracentrales, ya que las dosis, principios, consideraciones y potenciales complicaciones se pueden extrapolar de la experiencia en CPCNP.

Analizando estos datos se puede enfatizar algunos puntos. El primero es que, aunque el control local es muy alto, la SG a tres años sigue siendo inferior a la reportada para CPCNP debido a la alta tasa de metástasis para este tumor. Lo anterior resalta la importancia del tratamiento sistémico (hasta el 46% de las recurrencias son sistémicas).

**¿En pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas con enfermedad muy limitada (T1-2 N0 M0) se recomienda quimioterapia adyuvante?**

#### **Recomendación**

En pacientes con CPCP con enfermedad muy limitada (T1-2 N0 M0) que son sometidos a cirugía inicial con fines curativos se recomienda quimioterapia adyuvante, cuatro ciclos, con esquema de platino (carboplatino o cisplatino) + etopósido. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.

#### **Revisión de la literatura y análisis**

El CPCP constituye el subtipo más agresivo de CP, caracterizado por un tiempo de duplicación rápido, una alta tasa de proliferación y el desarrollo temprano de enfermedad metastásica, por lo cual el tratamiento sistémico es un componente esencial del tratamiento de todos los pacientes con CPCP, independiente de la etapa al diagnóstico. Hoy en día no contamos con estudios aleatorizados que evalúen el uso de la quimioterapia o quimiorradioterapia adyuvante en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico inicial (solo el 5% de los pacientes con CPCP se presentan con enfermedad temprana T1-T2 N0 M0).

Un estudio observacional de la *National Cancer Database* que incluyó 954 pacientes con CPCP (T1-T2 N0 M0) sometidos a resección completa de manera inicial reportó una SG del 47% a cinco años<sup>59</sup>.

El tratamiento con quimioterapia adyuvante con o sin radioterapia se asoció con un aumento significativo de la SG (66 meses; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 56.8-79.3 meses vs. 42.1 meses IC95%: 34 - 51.8 meses;  $p < 0.01$ ). En un análisis multivariante de dicho estudio se demostró que el tratamiento con quimioterapia adyuvante se asoció con un aumento en la SG (*hazard ratio* [HR]: 0.78; IC 95%: 0.63-0.95), comparado con los pacientes que no recibieron tratamiento adyuvante<sup>59</sup>.

### **Tratamiento de la enfermedad limitada**

**¿Cuál es el tratamiento en enfermedad limitada? ¿Cuál es el momento óptimo para el inicio de la radioterapia?**

#### **Recomendaciones**

- En CPCP con enfermedad limitada se recomienda el inicio de quimiorradioterapia concomitante. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.
- Se sugiere el inicio de la radioterapia de manera temprana no más allá del primer o segundo ciclo. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B.

#### **Análisis y revisión de la literatura**

La evidencia acerca del beneficio de la adición de radioterapia torácica de forma temprana vs. tardía con respecto a la radioterapia ha sido debatible. Todos los estudios que utilizan quimioterapia estándar basada en cisplatino sin reducción de dosis significativa han mostrado que el uso de radioterapia temprana (iniciada en el primer o segundo ciclo de quimioterapia) en lugar de en los ciclos subsecuentes se asocia con mejor desenlace.

Hay ocho estudios aleatorizados<sup>60-68</sup> y tres metaanálisis<sup>69-71</sup> que han intentado demostrar el momento ideal para administrar la radioterapia torácica respecto a la quimioterapia. Un metaanálisis de 2004 con siete estudios aleatorizados publicados después de 1985 mostró mejoría significativa en la SG a dos años con radioterapia temprana. El subgrupo con mayor beneficio incluyó pacientes con radioterapia hiperfraccionada y quimioterapia basada en cisplatino<sup>71</sup>.

Un metaanálisis con siete estudios aleatorizados de Cochrane (2006) indicó que los factores asociados de forma más importante con mejoría en la SG a cinco años son intervalo corto entre el inicio de cualquier

tratamiento y el término de la radioterapia torácica (riesgo relativo [RR]: 0.62)<sup>70</sup>.

Los estudios han demostrado una mejoría en la SG en pacientes tratados con radioterapia torácica temprana que reciben quimioterapia basada en cisplatino. Además, la tasa de pacientes que recibieron dosis completas de quimioterapia fue alta en ambos grupos. Los estudios sin ventaja con la administración temprana de la radioterapia no usaron quimioterapia basada en cisplatino y, además, un porcentaje bajo de los pacientes con radioterapia recibió dosis completa de quimioterapia. A pesar de la información contradictoria, los estudios con quimioterapia estándar con cisplatino y con mínima reducción de dosis han mostrado beneficio de la radioterapia temprana (durante el primer o segundo ciclo).

### **TRATAMIENTO SISTÉMICO DE LA ENFERMEDAD LIMITADA**

#### **¿Cuál es el estándar de tratamiento sistémico en cáncer de pulmón de células pequeñas con enfermedad limitada (T3-T4 N0 M0 o T1-T4 N1-3 M0)?**

##### **Recomendaciones**

- El estándar de tratamiento en CPCP con enfermedad limitada (T3-T4 N0 M0 o T1-T4 N1-3 M0) en pacientes con buen estado funcional es la quimiorradioterapia concomitante basada cisplatino + etopósido, por 4-6 ciclos, cada 21-28 días. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.
- Cuando existe alguna contraindicación para recibir cisplatino; carboplatino + etopósido es una alternativa. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación A.

##### **Revisión de la literatura y análisis**

El uso de cisplatino y etopósido constituye el régimen estándar de quimioterapia de combinación en pacientes con CPCP con enfermedad limitada de manera conjunta con radioterapia torácica concomitante<sup>72</sup>. Esta combinación reemplazó el uso de esquemas basados en antraciclinas y alquilantes debido a su superioridad en eficacia y seguridad.

Un estudio noruego fase III asignó aleatoriamente a 438 pacientes con CPCP a recibir cinco ciclos de EP (cisplatino y etopósido) o CEV (ciclofosfamida, epirubicina y vincristina). Los pacientes con CPCP y enfermedad limitada (214 pacientes) recibieron radioterapia torácica concurrente desde el tercer ciclo de quimioterapia<sup>73</sup>. En los pacientes con enfermedad limitada la mediana de SG fue de 14.5 meses con EP vs. 9.7 meses con CEV ( $p < 0.001$ ). La tasa de SG a dos y a

cinco años fue del 25 y 10% en el grupo que recibió EP comparado con el 8 y 3% en el grupo que recibió CEV, respectivamente. Las evaluaciones de calidad de vida no demostraron diferencias significativas en ambos grupos.

Consistentemente, otros dos metaanálisis han demostrado que el uso de cisplatino y etopósido en pacientes con CPCP ofrece un beneficio estadísticamente significativo en SG tanto en enfermedad limitada como en enfermedad extensa, en comparación con otros esquemas que no incluyen estos fármacos<sup>74,75</sup>.

En pacientes con contraindicaciones para el uso de cisplatino (antecedente de neuropatía, deterioro auditivo, insuficiencia renal o insuficiencia cardiaca congestiva), la combinación de carboplatino y etopósido es una buena alternativa, con desenlaces oncológicos estadísticamente similares, aunque la evidencia de una comparación directa contra cisplatino no es tan robusta en enfermedad limitada. El carboplatino causa más mielosupresión, pero tiene un perfil de toxicidad más favorable en relación con el cisplatino<sup>76</sup>. Karam et al.<sup>76</sup> realizaron un estudio retrospectivo en el cual incluyeron 249 pacientes con enfermedad limitada, de los cuales 163 recibieron etopósido/cisplatino y 86 recibieron etopósido/carboplatino. Después de 37 meses de seguimiento, los pacientes que recibieron etopósido/cisplatino tuvieron una media de SG de 23 meses, comparado con 18 meses en el grupo de etopósido/carboplatino; a un año la SG fue del 83 vs. 68% respectivamente, diferencia no estadísticamente significativa. No se encontraron diferencias en la supervivencia libre de recurrencia locoregional, recurrencias intratorácicas (44 vs. 46%, respectivamente), recurrencias en campo de radiación (27 vs. 23%) ni fuera del campo de radiación (17 vs. 23%)<sup>76</sup>.

Un metaanálisis de datos individuales de 663 pacientes de cuatro estudios aleatorizados comparó la eficacia de cisplatino vs. carboplatino en pacientes con CPCP, aunque solo el 32% tenía enfermedad limitada. No se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta objetiva (67 vs. 66%), supervivencia libre de progresión (SLP) (5.5 vs. 5.3 meses) ni SG (9.6 vs. 9.4 meses), lo cual sugiere que ambos fármacos tienen eficacia similar<sup>77</sup>.

Varios ensayos clínicos también han evaluado si la sustitución del etopósido por análogos de camptotecinas (como el irinotecán) podría mejorar los desenlaces de los pacientes con CPCP tanto en enfermedad extensa como en enfermedad limitada. La evidencia más robusta en pacientes con CPCP y enfermedad limitada proviene de un estudio japonés fase III (JCOG0202)

que incluyó 256 pacientes que de manera inicial recibieron tratamiento de inducción a base de cisplatino y etopósido de forma concomitante con radioterapia hiperfraccionada acelerada y fueron asignados de forma aleatoria a quimioterapia de consolidación con cisplatino y etopósido o cisplatino e irinotecán<sup>78</sup>. Sin embargo, no hubo diferencias en SG (el objetivo primario del estudio) entre los dos brazos de tratamiento (HR: 1.09; IC95%: 0.80-1.46); por lo que la combinación de cisplatino y etopósido se mantiene hasta el día de hoy como el esquema de elección<sup>79</sup>.

En pacientes con CPCP y enfermedad limitada (T3-T4 N0 M0 o T1-T4 N1-3 M0), el tratamiento con platino y etopósido de manera concomitante con radioterapia torácica confiere una tasa de respuesta objetiva del 70-90% con una SG media de 24 a 30 meses y tasas de SG a cinco años del 25-30%<sup>80,81</sup>.

### **¿Se recomienda utilizar factores estimulantes de colonias de granulocitos de forma profiláctica durante la quimiorradioterapia concomitante en cáncer de pulmón de células pequeñas enfermedad limitada?**

#### **Recomendación**

No se recomienda el uso de profilaxis primaria con factores estimulantes de colonias de granulocitos (FECG) en CPCP durante el tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación: B.

#### **Revisión de la literatura y análisis**

El uso de FECG constituye una parte medular de los cuidados de apoyo para la administración segura del tratamiento citotóxico en pacientes con cáncer.

Las guías de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) expidieron recomendaciones en contra del uso de FECG durante el tratamiento con quimiorradioterapia concomitante, particularmente si el campo de radioterapia torácica involucra el mediastino. Esta recomendación proviene de los resultados de un estudio fase III publicado en 1995 que exploraba la seguridad del FEC-GM (un factor estimulante distinto al FECG) durante el tratamiento con quimiorradioterapia concomitante en pacientes con CPCP y enfermedad limitada; reporta significativamente mayor trombocitopenia grave (G3 54 vs. 12%;  $p < 0.001$ ) y muertes tóxicas por cualquier causa (9 vs. 1;  $p < 0.01$ )<sup>81</sup>.

Sin embargo, el uso de FEC-GM ha sido ampliamente sustituido por FECG. Varias series retrospectivas y estudios fase II no aleatorizados sugieren que el uso

de FECG es seguro, a pesar de mostrar consistentemente un mayor riesgo de trombocitopenia G3 (incidencia entre el 15-54%)<sup>82</sup>.

Recientemente, un análisis secundario no preplaneado del CONVERT, un estudio fase III aleatorizado que evaluó el uso de radioterapia concomitante de manera estándar 45 Gy dos veces al día en 30 fracciones o de forma experimental 66 Gy en 33 fracciones durante 45 días en pacientes con CPCP y enfermedad limitada reportó que el uso concomitante de FECG disminuyó la frecuencia de neutropenia grave y fiebre de manera significativa (22 vs. 10%; OR: 0.4; IC95%: 0.2-0.7;  $p = 0.002$ ). Sin embargo, la incidencia de trombocitopenia G3-G4 (28 vs. 15%; OR: 2.2; IC95%: 1.3-3.5;  $p = 0.001$ ) y los requerimientos transfusionales fueron mayores (51 vs. 31%; OR: 2.4; IC95%: 1.6-3.5;  $p < 0.001$ ) en los pacientes que recibieron FECG. No se observaron diferencias en toxicidad asociada a la radioterapia, mortalidad secundaria al tratamiento o SG en ambos grupos<sup>83</sup>.

Debido a la discrepancia en la evidencia del uso de FECG durante el tratamiento concomitante en pacientes con CPCP con enfermedad limitada, su recomendación varía de acuerdo con cada región.

### **RADIOTERAPIA EN ENFERMEDAD LIMITADA**

#### **¿Cuál es el esquema de radioterapia recomendado para pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas enfermedad limitada?**

##### **Recomendaciones**

- En pacientes con CPCP enfermedad limitada se recomienda el esquema bifraccionado (45 Gy en 30 fracciones, 150 cGy por fracción, dos veces al día). Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.
- El fraccionamiento convencional (60-70 Gy en 30-35 fracciones) es una alternativa aceptable como esquemas de tratamiento. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B.

#### **Análisis y revisión de la literatura**

El estudio fase I del *Cancer and Leukemia Group B* (CALGB) determinó que la dosis máxima tolerada en radioterapia hiperfraccionada acelerada (1.5 Gy dos veces al día) es de 45 Gy. En el esquema de radioterapia convencional (fracciones de 2 Gy al día) no se alcanzó la dosis máxima tolerada, y se consideró  $> 70$  Gy<sup>84</sup>.

Un estudio fase II subsecuente demostró la seguridad de usar 70 Gy en 35 fracciones diarias durante siete semanas con quimioterapia concomitante<sup>85</sup>. En el reciente

estudio CONVERT, 547 pacientes fueron aleatorizados a quimiorradioterapia hiperfraccionada (45 Gy en 30 fracciones, 1.5 Gy dos veces al día) vs. quimiorradioterapia convencional (66 Gy en 33 fracciones). Tras un seguimiento de 45 meses, se encontró que no hubo diferencia en toxicidad ni en la mediana de supervivencia (30 meses con radioterapia hiperfraccionada vs. 25 meses con radioterapia convencional; HR: 1.18). Dado que el estudio fue diseñado para demostrar superioridad del esquema convencional y no diseñado para mostrar equivalencia, el estudio concluye que la radioterapia hiperfraccionada debe continuar considerándose el estándar<sup>86</sup>.

Aunque la radioterapia hiperfraccionada es el tratamiento preferido, el estudio CONVERT mostró una tendencia no significativa hacia una mejor supervivencia sin aumento en la toxicidad grave inducida por la radioterapia convencional. Por ello, y debido a la falta de información concluyente, la radioterapia convencional (2 Gy al día) con dosis total de 60 a 70 Gy es una opción aceptable. En un metaanálisis de radioterapia hiperfraccionada (45 Gy en 30 fracciones, 1.5 Gy dos veces al día) vs. radioterapia convencional con dosis altas (60-72 Gy en 30-36 fracciones) se demostró mejor SG y SLR con la radioterapia hiperfraccionada<sup>87</sup>.

#### **¿Cuál es el esquema de fraccionamiento recomendado en pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas?**

##### **Recomendaciones**

- Se recomienda el esquema hiperfraccionado de 45 Gy en tres semanas (1.5 Gy dos veces al día, separados por 6 horas) que ha demostrado ser superior a 45 Gy en cinco semanas. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación A.
- En pacientes tratados con fraccionamiento convencional se prefieren dosis totales de 60-70 Gy (2 Gy al día), basados en el estudio CONVERT. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación B.

#### **Análisis y revisión de la literatura**

En el esquema de radioterapia hiperfraccionada típicamente se administra una dosis total de 45 Gy en fracciones de 1.5 Gy (dos veces al día con un mínimo de 6 horas de separación entre ambas sesiones). El estudio de Turrisi et al. mostró una supervivencia significativamente mejor con una dosis total de 45 Gy de radioterapia hiperfraccionada (1.5 Gy dos veces al día en tres semanas) iniciando con el primer ciclo de quimioterapia con cisplatino y etopósido. Con un seguimiento de ocho años, la mediana de supervivencia fue de 19 meses en el grupo de una fracción al día y de

tres meses en el grupo de dos fracciones al día. La SG en el grupo de una fracción al día vs. dos fracciones al día fue del 41 vs. 47% a dos años y del 16 vs. 26% a cinco años<sup>79</sup>.

La radioterapia hiperfraccionada reduce la posibilidad de regeneración celular del tumor durante el tratamiento al acortar la protractación. Sin embargo, logísticamente el tratamiento es más complejo por la necesidad de dos tratamientos al día. Además, la toxicidad aguda en tejidos sanos (particularmente esofagitis) puede ser mayor. Actualmente, la radioterapia hiperfraccionada es una opción de tratamiento aceptada<sup>25</sup>.

#### **¿Cuáles son los volúmenes de radioterapia recomendados para tratar pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas enfermedad limitada?**

##### **Recomendación**

El volumen de tratamiento en pacientes con CPCP enfermedad limitada se basa en los hallazgos de la PET-CT y/o TC con contraste realizado máximo 4-6 semanas antes del tratamiento. Actualmente se evita la irradiación ganglionar electiva. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.

#### **Análisis y revisión de la literatura**

En pacientes con CPCP enfermedad limitada, el volumen planeado que tratar (PTV) debe incluir el volumen tumoral macroscópico (GTV) con un margen externo de 5 mm para incluir la enfermedad microscópica y por lo menos 3 mm para compensar la incertidumbre de movimiento y colocación, según sea el caso y la disponibilidad de verificación guiada por imagen<sup>88,89</sup>. En la radioterapia posterior a la quimioterapia se recomienda utilizar los volúmenes posquimioterapia, ya que se asocia con menor toxicidad pulmonar con tasas de control local similares. Se deben incluir únicamente los ganglios positivos posquimioterapia. No se recomienda la irradiación ganglionar electiva debido a que el riesgo de recurrencia ganglionar es menor al 5% e incluso menor al 3% si el plan de tratamiento se realizó con PET-CT<sup>90,91</sup>. En escenario adyuvante la radioterapia está indicada en pN1 y pN2.

#### **¿Cuál es el fraccionamiento y dosis máxima para órganos específicos?**

##### **Recomendaciones**

- En fraccionamiento convencional (60 Gy en 30 sesiones 2 Gy al día) las dosis de restricción apropiadas son las utilizadas para CPCNP (médula espinal

máximo  $\leq 50$  Gy, pulmón V20  $\leq 35\%$  y media  $\leq 20$  Gy, corazón V50  $\leq 25\%$  y media  $\leq 20$  Gy [idealmente  $< 10$  Gy], esófago dosis media  $\leq 34$  Gy). Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.

- En el esquema de radioterapia hiperfraccionada (45 Gy en 3 semanas, 150 cGy dos veces al día) la dosis máxima a médula espinal debe ser  $\leq 41$  Gy, pulmón dosis media  $< 20$  Gy y V20  $< 25\%$ . Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.

### **Análisis y revisión de la literatura**

En fraccionamiento convencional, basado en estudios de CPCNP, la dosis de restricción para pulmón bilateral es una dosis media menor a 20 Gy y el volumen que recibe 20 Gy debe ser menor o igual al 35% (V20  $\leq 35\%$ ), para corazón una dosis media menor o igual a 20 Gy y el volumen que recibe 50 Gy menor o igual al 25%, para esófago una dosis media menor o igual a 34 Gy, y para médula una dosis máxima menor o igual a 50 Gy<sup>92-95</sup>. En el esquema de radioterapia hiperfraccionada la dosis máxima a médula se establece en menor o igual a 41 Gy y para pulmón el volumen que recibe 20 Gy debe ser menor al 25%. Para el resto de los órganos de riesgo involucrados se deberá de buscar la dosis más baja posible en todos los casos<sup>96,97</sup>.

### **Radioterapia profiláctica a cráneo, enfermedad limitada**

#### **¿Cuál es el tratamiento posterior a la quimioterapia y radioterapia, en cáncer de pulmón de células pequeñas enfermedad limitada?**

##### **Recomendación**

El tratamiento posterior a la quimioterapia y radioterapia es PCI en pacientes con CPCP limitado, que presentaron respuesta completa o parcial al tratamiento inicial. Nivel de evidencia 1+, grado de recomendación A.

### **Revisión de la literatura y análisis**

En pacientes con enfermedad limitada, la quimiorradioterapia concurrente logra tasas de respuesta completas entre el 50-85%, con medias de SG entre 12 y 20 meses, y a dos años un 15-40% permanecen libre de enfermedad, para los pacientes que logran respuestas completas (RC), la SG puede exceder el 20% a cinco años<sup>98</sup>. No obstante, la mayoría de los pacientes recurre y menos del 25% de los pacientes con RC logra ser sobreviviente a largo plazo<sup>99</sup>.

Si bien la quimioterapia reduce el riesgo de recurrencias torácicas, no reduce el riesgo de recurrencias a nivel cerebral, las cuales representan el principal sitio de recurrencia<sup>79</sup>. El SNC es un sitio frecuente de recurrencias, el riesgo acumulado a dos años es mayor al 50%<sup>100</sup>.

En pacientes que presentan buena respuesta al tratamiento sistémico inicial, la PCI a cráneo (PCI) disminuye la incidencia de metástasis cerebrales y aumenta la SG<sup>101,102</sup>.

El primer estudio prospectivo en demostrar un beneficio en la administración de PCI en pacientes con enfermedad limitada fue publicado por Arriagada et al.<sup>101</sup>. Incluyó 300 pacientes con enfermedad limitada, que presentaron respuesta completa posterior a la quimiorradioterapia. Dichos pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir PCI (24 Gy en 8 fracciones) vs. ningún tratamiento. La PCI redujo tres veces el riesgo de recurrencia a nivel cerebral (RR: 0.35, incidencia acumulada de metástasis cerebrales aisladas a dos años 45% vs. 19% en el brazo de tratamiento), adicionalmente se encontró un beneficio absoluto en SG a dos años de un 7.5%, 21.5 vs. 29% en el grupo de tratamiento (RR: 0.83), el cual no fue estadísticamente significativo ( $p = 0.14$ )<sup>101</sup>.

Un metaanálisis que incluyó 987 pacientes con CPCP (quienes presentaron respuesta completa posterior a terapia sistémica) encontró que la PCI redujo de manera significativa el riesgo de muerte en un 16%, con un beneficio absoluto en SG a tres años del 5.4% (15.3 vs. 20.7% en el brazo de tratamiento). Adicionalmente, la PCI incrementó la supervivencia libre de enfermedad, con una reducción de riesgo de recurrencia o muerte del 25%; además, la PCI redujo la incidencia de metástasis cerebrales en un 54.7% (incidencia acumulada a tres años: 58.6 vs. 33.3% respectivamente)<sup>102</sup>. Otro metaanálisis, que tomó en cuenta 12 ensayos clínicos con datos individuales de al menos 1,547 pacientes, corroboró los hallazgos anteriores, la PCI redujo la incidencia de metástasis cerebrales a tres años en 52% (HR: 0.48) y adicionalmente mejora la SG en un 18% (HR: 0.82)<sup>103</sup>.

#### **¿Cuál es la dosis de radioterapia recomendada para radioterapia profiláctica a cráneo?**

##### **Recomendaciones**

- La dosis estándar para PCI a cráneo total es de 25 Gy en 10 fracciones. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación B.
- Se pueden valorar esquemas hipofraccionados (20 Gy en cinco fracciones) para pacientes seleccionados con

enfermedad extensa. Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C.

- En pacientes que reciben PCI no se recomienda utilizar dosis mayores a 25 Gy en 10 sesiones de 250 cGy. Nivel de evidencia 1, grado de recomendación B.

### **Análisis y revisión de la literatura**

En el tratamiento profiláctico a cráneo total se recomienda una dosis total de 25 Gy en 10 sesiones (250 cGy por fracción). Un curso más corto como 20 Gy en cinco sesiones (400 cGy cada una) se prefiere en pacientes seleccionados con enfermedad extensa y mal pronóstico<sup>104,105</sup>. En estudios aleatorizados (como el PCI 99-01), los pacientes que reciben dosis y fraccionamientos mayores a 25 Gy en 10 sesiones presentaron mayor mortalidad y toxicidad neurocognitiva<sup>104</sup>.

Utilizar dosis y fraccionamientos de 25 Gy en 10 sesiones de 250 cGy cada una se relaciona con menor toxicidad neurocognitiva que con otros esquemas (30 Gy en 10 sesiones de 300 cGy, o 20 Gy en cinco sesiones de 400 cGy)<sup>104</sup>.

### **¿Qué otras estrategias se recomiendan como neuroprotectoras en pacientes candidatos a recibir radioterapia profiláctica a cráneo?**

#### **Recomendaciones**

- Se recomienda prescribir memantina durante y después de la radioterapia. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación C.
- Se recomienda utilizar una técnica de radioterapia de intensidad modulada con evasión de hipocampos como medidas adicionales para preservar la función cognitiva. Nivel de evidencia 2, grado de recomendación C.

### **Análisis y revisión de la literatura**

A pesar del beneficio que tiene la PCI en supervivencia, existe una preocupación fehaciente acerca de la toxicidad neurocognitiva después de la PCI<sup>106</sup>. La toxicidad neurocognitiva representa un espectro de diferentes toxicidades, con un curso temporal variable. La mayoría de los autores se ha centrado en la demencia grave y la describen como una «toxicidad tardía», que puede producirse varios meses o años después de la irradiación craneal, otras alteraciones incluyen deterioro cognitivo en otros dominios y disfunción cerebelosa<sup>107</sup>. La edad es un factor asociado no modificable, donde los pacientes mayores de 60 años tienden a tener peor evolución.

Una de las hipótesis que explica estas alteraciones neurocognitivas inducidas por la radioterapia es la afectación vascular inducida por la radiación. Se cree que la radioterapia induce aterosclerosis acelerada y microangiopatía, la cual produce insuficiencia vascular e infartos posradiación. Esta isquemia produciría un exceso en la estimulación de los receptores de *N*-metil-D-aspartato (NMDA) y secundario a esto excitotoxicidad.

La memantina, un agonista de los receptores NMDA, actúa de manera no competitiva, abre los canales de calcio y funciona como neuroprotector<sup>108,109</sup>. Durante y después de la PCI, la memantina se ha asociado con menor deterioro cognitivo<sup>110</sup>. Brown et al., en un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, para determinar el efecto de la memantina en la función neurocognitiva en pacientes que recibían radioterapia holocraneal, asignaron aleatoriamente a 508 pacientes a recibir placebo o memantina 20 mg al día, en los primeros tres días de iniciada la radioterapia, durante 24 semanas. En este estudio la memantina demostró incremento del tiempo del desarrollo de deterioro cognitivo (HR: 0.78; *p* = 0.01); la probabilidad de falla cognitiva a las 24 semanas fue inferior en el brazo de tratamiento (53.8 vs. 64.9%), en comparación con placebo. Se obtuvieron mejores desenlaces en las funciones cognitivas, tanto a las 8 como a las 16 semanas, en el procedimiento del habla y reconocimiento tardío, lo cual estableció a la memantina como un estándar de cuidado para paciente que reciben radioterapia holocraneal<sup>110</sup>.

Posteriormente, el estudio NRG CC001, fase III, de radioterapia holocraneal con protección de hipocampos + memantina para el tratamiento de metástasis cerebrales, encontró mejor preservación de las funciones cognitivas y en pacientes que reportan síntomas, sin diferencias en SLP o SG. Este estudio incluyó 518 pacientes asignados aleatoriamente a recibir protección de hipocampos + memantina vs. radioterapia holocraneal + memantina, los pacientes tratados con protección de hipocampos presentaron un riesgo de falla cognitiva relativamente menor (HR: 0.76; *p* = 0.03). No se encontraron diferencias en SG (6.3 vs. 7.6 meses), SLP intracraneal (5 vs. 5.3 meses)<sup>111</sup>.

Adicionalmente, los estudios preclínicos y clínicos han encontrado que la toxicidad cognitiva se asocia con la dosis de radiación administrada a las células madre neuronales altamente radiosensibles, ubicadas dentro de la circunvolución dentada del hipocampo<sup>107,112,113</sup>. Debido a estas alteraciones cognitivas asociadas a radiación, en los últimos años ha surgido un interés creciente en utilizar técnicas de radioterapia

con protección de hipocampos, mediante el uso de técnicas de intensidad modulada, que han permitido reducir las dosis de radiación de estas células madres; mientras que se administra la dosis tumoricida al área de interés<sup>112</sup>.

El primer estudio en evaluar la protección de hipocampos fue el RTOG 0933, un estudio fase II que evaluó la técnica de protección de hipocampos y radioterapia holocraneal para metástasis cerebrales, que demostró beneficio en la preservación del estado cognitivo, comparado con controles históricos<sup>113</sup>.

Belderbos et al. llevaron a cabo un estudio fase III que comparó la PCI (25 Gy en 10 fracciones) con o sin preservación de hipocampos en 168 pacientes con CPCP, con el objetivo de determinar si la preservación de hipocampo prevenía el deterioro cognitivo. Incluyó un 70% de pacientes con enfermedad limitada. No se encontraron diferencias en el deterioro cognitivo de acuerdo con la escala *Hopkins Verbal Learning Test-Revised*, ni cambios en pruebas cognitivas que evaluaban memoria, funciones ejecutivas, atención y función motora entre otras. La PCI con protección de hipocampos tampoco proporcionó una diferencia en desenlaces de SG<sup>114</sup>.

Otro estudio fase III realizado por el Grupo Oncológico para el Estudio del Cáncer de Pulmón-Sociedad Española de Oncología Radioterápica (GOECP-SEOR) incluyó 150 pacientes con CPCP, un 71.3% con enfermedad limitada, asignados de forma aleatoria para recibir PCI estándar (25 Gy en 10 fracciones) o PCI con protección de hipocampos. Su objetivo primario fue el tiempo a la evocación tardía. Encontraron que el brazo con protección de hipocampos presentó menor deterioro en la evocación tardía (5.8 vs. 23.5%; OR: 5; p = 0.003). Los análisis adicionales encontraron menor disminución en el aprendizaje a los 3, 6 y 24 meses y un retraso en el recuerdo libre a los seis meses después de la protección de hipocampos. No se encontraron diferencias en la incidencia de metástasis cerebrales, SG y calidad de vida<sup>115</sup>.

El efecto neuroprotector de la memantina y de la protección de hipocampos es aditivo y pueden ser empleadas de forma simultánea.

## Conclusiones

Las GPC en nuestro país contribuyen a unificar criterios de manejo y actualizar a los clínicos interesados. El CPCP representa el 13-15% de los casos de CP, el cual es la primera causa de muerte por cáncer. Estas guías contienen recomendaciones para su diagnóstico

y tratamiento; asimismo, consideran los aspectos quirúrgicos, de oncología médica, radioterapia y manejo de metástasis. Su difusión es muy importante para proporcionar a los pacientes el mejor resultado posible.

## Financiamiento

La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores públicos, comercial, o con ánimo de lucro.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Bibliografía

1. Hayward RS. Clinical practice guidelines on trial. CMAJ. 1997; 156(12):1725-7.
2. Institute of Medicine. Clinical practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
3. Institute of Medicine. Guidelines for clinical practice: From development to use. Washington, DC: The National Academies Press; 1992.
4. National Institute for Health and Care Excellence. The guidelines manual: Process and methods. Londres: NICE, National Institute for Health and Care Excellence; 2012.
5. National Institutes of Health. Retirement of the National Institutes of Health Consensus Development Program [Internet]. National Institutes of Health. Disponible en: <https://consensus.nih.gov/>
6. Guideline International Network. Guideline International Network Homepage [sede web]. Guideline International Network. Disponible en: <https://www.g-i-n.net/>
7. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. BMJ. 2001;323(7308):334-6.
8. Kezar A, Maxey D. The Delphi technique: an untapped approach of participatory research. Int J Soc Res Methodol. 2016;19(2):143-60.
9. Zartha Sossa JW, Halal W, Hernandez Zarta R. Delphi method: analysis of rounds, stakeholder and statistical indicators. Foresight. 2019;21(5):525-44.
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209-249.
11. World Health Organization. Estimated number of incident cases and deaths Mexico, both sexes, all ages. Globocan. 2020 [Internet]. World Health Organization [consultado: mayo 2021]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-multi-bars>
12. Simone CB 2<sup>nd</sup>, Bogart JA, Cabrera AR, Daly ME, DeNunzio NJ, Detterbeck F, et al. Radiation therapy for small cell lung cancer: An ASTRO Clinical Practice Guideline. Pract Radiat Oncol. 2020;10:158-73.
13. Basumallik N, Agarwal M. Small cell lung cancer [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; actualizado julio 2022 [consultado: mayo 2021]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482458/#\\_article-24494\\_s8\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482458/#_article-24494_s8_)

14. Travis WD, Brambila E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors: Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol.* 2015;10(9):1243-60.
15. Dingemans AMC, Fröh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2021;32(7):839-53.
16. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2011;378(9804):1741-55.
17. Varghese AM, Zakowski MF, Yu HA, Won HH, Riely GJ, Krug LM, et al. Small-cell lung cancers in patients who never smoked cigarettes. *J Thorac Oncol.* 2014;9(6):892-6.
18. Travis WD. The concept of pulmonary neuroendocrine tumors. En: Travis WD, Brambila E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology and genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus, and heart.* Lyon: IARC Press; 2004. p.19.
19. Guinee DG Jr, Fishback NF, Koss MN, Abbondanzo SL, Travis WD. The spectrum of immunohistochemical staining of small-cell lung carcinoma in specimens from transbronchial and open-lung biopsies. *Am J Clin Pathol.* 1994;102(4):406-14.
20. Wistuba II, Gazdar AF, Minna JD. Molecular genetics of small cell lung carcinoma. *Semin Oncol.* 2001;28(2 Suppl 4):3-13.
21. Miller CW, Simon K, Aslo A, Kok K, Yokota J, Buys CH, et al. p53 mutations in human lung tumors. *Cancer Res.* 1992;52(7):1695-8.
22. Helin K, Holm K, Niebuhr A, Eiberg H, Tommerup N, Hougaard S, et al. Loss of the retinoblastoma protein-related p130 protein in small cell lung carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1997;94(13):6933-8.
23. Ishiyama J. Isolation of cyclic 3',5'-pyrimidine mononucleotides from bacterial culture fluids. *Biochem Biophys Res Commun.* 1975;65(1):286-92.
24. Stahel RA, Ginsberg R, Havemann K, Hirsch FR, Ihde DC, Jassem J, et al. Staging and prognostic factors in small cell lung cancer; a consensus report. *Lung Cancer.* 1989;5:119-26.
25. NCCN Guidelines Version 3.2021. Small Cell Lung Cancer [Internet]. NCCN [acceso: 4 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sclcl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclcl.pdf)
26. Shepherd FA, Crowley J, van Houtte P, Postmus PE, Carney D, Chansky K, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer lung cancer staging project: proposals regarding the clinical staging of small cell lung cancer in the forthcoming (seventh) edition of the tumor, node, metastasis classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2007;2(12):1067-77.
27. Zelen M. Keynote address on biostatistics and data retrieval. *Cancer Chemother Rep.* 3. 1973;4(2):31-42.
28. Amin MB, Edge SB, Greene FL, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* 8th ed. New York: Springer; 2017.
29. Ignatius Ou SH, Zell JA. The applicability of the proposed IASLC staging revisions to small cell lung cancer (SCLC) with comparison to the current UICC 6th TNM edition. *J Thorac Oncol.* 2009;4(3):300-10.
30. Abrams J, Doyle LA, Aisner J. Staging, prognostic factors, and special considerations in small cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1988;15(3):261-77.
31. Carter BW, Glisson BS, Truong MT, Erasmus JJ. Small cell lung carcinoma: staging, imaging, and treatment considerations. *RadioGraphics.* 2014;34(6):1707-21.
32. Hochstenbag MM, Twijnstra A, Wilmink JT, Wouters EF, ten Velde GP. Asymptomatic brain metastases (BM) in small cell lung cancer (SCLC): MR-imaging is useful at initial diagnosis. *J Neurooncol.* 2000;48(3):243-48.
33. Weber WA, Schwaiger M, Avril N. Quantitative assessment of tumor metabolism using FDG-PET imaging. *Nucl Med Biol.* 2000;27(7):683-7.
34. Bradley JD, Dehdashti F, Mintun MA, Govindan R, Trinkaus K, Siegel BA. Positron emission tomography in limited-stage small-cell lung cancer: a prospective study. *J Clin Oncol.* 2004;22(16):3248-54.
35. Vinjamuri M, Craig M, Campbell-Fontaine A, Almubarak M, Gupta N, Rogers JS. Can positron emission tomography be used as a staging tool for small-cell lung cancer? *Clin Lung Cancer.* 2008;9(1):30-4.
36. Brink I, Schumacher T, Mix M. Impact of <sup>18</sup>F-FDG-PET on the primary staging of small-cell lung cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2004;31:1614-20.
37. Hong JC, Boyer MJ, Spiegel DY, Williams CD, Tong BC, Shofer SL, et al. Increasing PET Use in Small Cell Lung Cancer: Survival Improvement and Stage Migration in the VA Central Cancer Registry. *J Natl Compr Canc Netw.* 2019;17(2):127-39.
38. Seute T, Leffers P, ten Velde GP, Twijnstra A. Detection of brain metastases from small cell lung cancer: consequences of changing imaging techniques (CT versus MRI). *Cancer.* 2008;112(8):1827-34.
39. Takahashi T, Yamanaka T, Seto T, Harada H, Nokihara H, Saka H, et al. Prophylactic cranial irradiation versus observation in patients with extensive-disease small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):663-71.
40. Shepherd FA, Ginsberg RJ, Feld R, Evans WK, Johansen E. Surgical treatment for limited small-cell lung cancer. The University of Toronto Lung Oncology Group experience. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101:385-93.
41. Deslauriers J. Surgery for small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 1997;17(Suppl 1):S91-8.
42. Jett JR, Schild SE, Kesler KA, Kalemkerian GP. Treatment of small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013;143(5 Suppl):e400S-e419S.
43. Fischer BM, Mortensen J, Langer SW, Loft A, Berthelsen AK, Petersen BI, et al. A prospective study of PET/CT in initial staging of small-cell lung cancer: comparison with CT, bone scintigraphy and bone marrow analysis. *Ann Oncol.* 2007;18(2):338-45.
44. Medford ARL, Bennett JA, Free CM, Agrawal S. Mediastinal staging procedures in lung cancer: EBUS, TBNA and mediastinoscopy. *Curr Opin Pulm Med.* 2009;15(4):334-42.
45. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4:568-77.
46. De Leyn, Doooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, et al. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothoracic Sur.* 2014;45(5):787-89.
47. Call S, Obiols C, Rami-Porta R. Present indications of surgical exploration of the mediastinum. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 22):S2601-S2610.
48. Shields TW, Higgins Jr GA, Matthews MJ, Keehn RJ. Surgical resection in the management of small cell carcinoma of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;84(4):481-8.
49. Lucchi M, Mussi A, Chella A, Janni A, Ribecchini A, Menconi GF, et al. Surgery in the management of small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;12(5):689-93.
50. Macchiarini P, Mussi A, Basolo F, Bruno J, Angeletti CA. Optimal treatment for T1-3N0M0 small cell lung cancer: surgery plus adjuvant chemotherapy. *Anticancer Res.* 1989;9(6):1623-5.
51. Macchiarini P, Hardin M, Basolo F, Bruno J, Chella A, Angeletti CA. Surgery plus adjuvant chemotherapy for T1-3N0M0 small-cell lung cancer. Rationale for current approach. *Am J Clin Oncol.* 1991;14(3):218-24.
52. Moreno AC, Lin SH. The optimal treatment approaches for stage I small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* 2019;8(1):88-96.
53. Kalemkerian GP, Loo BW, Akerley W, Attia A, Bassetti M, Bumber Y, et al. NCCN Guidelines Version 2. 2018. *J Natl Compr Canc Netw.* 2028;16(10):1171-82.
54. Lung Cancer Survival Rates [Internet]. Cancer.org [acceso: 4 marzo 2018]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
55. Ahmed Z, Kujtan L, Kennedy KF, Davis JR, Subramanian J. Disparities in the management of patients with stage I small cell lung carcinoma (SCLC): A Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Analysis. *Clin Lung Cancer.* 2017;18(5):e315-e325.
56. Timmerman R, Paulus R, Galvin J, Michalski J, Straube W, Bradley J, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer. *JAMA.* 2010;303(11):1070-6.
57. Maquilian G, Timmerman R. Stereotactic body radiation therapy for early-stage lung cancer. *Cancer J.* 2016;22(4):274-9.
58. Stahl JM, Corso CD, Verma V, Park HS, Nath SK, Husain ZA, et al. Trends in stereotactic body radiation therapy for stage I small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2017;103:11-6.
59. Yang CFJ, Chan DY, Speicher PJ, Gulack BC, Wang X, Hartwig MG, et al. Role of adjuvant therapy in a population-based cohort of patients with early-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1057-64.
60. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M, Sugiura T, Yokoyama A, Yokota S, et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol.* 2002;20(14):3054-60.
61. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L, Milisavljevic S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol.* 1997;15(3):893-900.
62. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP, et al. Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med.* 1987;316(15):912-8.
63. Gregor A, Drings P, Burghouts J, Postmus PE, Morgan D, Sahnoud T, et al. Randomized trial of alternating versus sequential radiotherapy/chemotherapy in limited-disease patients with small-cell lung cancer: a European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group Study. *J Clin Oncol.* 1997;15(8):2840-9.
64. Perry MC, Herndon 3<sup>rd</sup> JE, Eaton WL, Green MR. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J Clin Oncol.* 1998;16(7):2466-7.
65. Murray N, Coy P, Pater JL, Hodson I, Arnold A, Zee BC, et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol.* 1993;11(2):336-44.

66. Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3823-30.
67. Skarlos DV, Samantas E, Briassoulis E, Panoussaki E, Pavlidis N, Kalofoinos HP, et al. Randomized comparison of early versus late hyperfractionated thoracic irradiation concurrently with chemotherapy in limited disease small-cell lung cancer: a randomized phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG). *Ann Oncol*. 2001;12(9):1231-8.
68. Work E, Nielsen OS, Bentzen SM, Fode K, Palshof T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Aarhus Lung Cancer Group*. *J Clin Oncol*. 1997;15(9):3030-7.
69. Pijls-Johannesma MCG, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;2004(1):CD004700.
70. De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(7):1057-63.
71. Fried DB, Morris DE, Poole C, Rosenman JG, Halle JS, Dettterbeck FC, et al. Systematic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(23):4837-45.
72. Evans WK, Shepherd FA, Feld R, Sosoba D, Dang P, Deboer G. VP-16 and cisplatin as first-line therapy for small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1985;3(11):1471-7.
73. Sundström S, Bremnes RM, Kaasa S, Aasebø U, Hatlevoll R, Dahle R, et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: Results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4665-72.
74. Pujol JL, Carestia L, Daures JP. Is there a case for cisplatin in the treatment of small-cell lung cancer? A meta-analysis of randomized trials of a cisplatin-containing regimen versus a regimen without this alkylating agent *Br J Cancer*. 2000;83(1):8-15.
75. Mascaux C, Paesmans M, Berghmans T, Branle F, Lafitte JJ, Lemaître F, et al. A systematic review of the role of etoposide and cisplatin in the chemotherapy of small cell lung cancer with methodology assessment and meta-analysis. *Lung Cancer*. 2000;30(1):23-36.
76. Karam I, Jiang SY, Khaira M, Lee CW, Schellenberg D. Outcomes of small cell lung cancer patients treated with cisplatin-etoposide versus carboplatin-etoposide. *Am J Clin Oncol*. 2015;38(1):51-4.
77. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DV, et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012;3(14):1692-8.
78. Kubota K, Hida T, Ishikura S, Mizusawa J, Nishio M, Kawahara M, et al. Etoposide and cisplatin versus irinotecan and cisplatin in patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with etoposide and cisplatin plus concurrent accelerated hyperfractionated thoracic radiotherapy (JCOG0202): a randomised phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):106-13.
79. Turrisi 3<sup>rd</sup> AT, Kim K, Blum R, Sause WT, Livingston RB, Komaki R, et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N Engl J Med*. 1999;340(4):265-71.
80. Gronberg BH, Halvorsen TO, Fløtten Ø, Brustugun OT, Brunsvig PF, Aasebø U, et al. Randomized phase II trial comparing twice daily hyperfractionated with once daily hypofractionated thoracic radiotherapy in limited disease small cell lung cancer. *Acta Oncol*. 2016;55(5):591-7.
81. Bunn Jr PA, Crowley J, Kelly K, Hazuka MB, Beasley K, Upchurch C, et al. Chemoradiotherapy with or without granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of limited-stage small-cell lung cancer: a prospective phase III randomized study of the Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1632-41.
82. Benna M, Guy JB, Bosacki C, Jmour O, Ben Mrad M, Ogorodnitchouk O, et al. Chemoradiation and granulocyte-colony or granulocyte macrophage-colony stimulating factors (G-CSF or GM-CSF): time to think out of the box? *Br J Radiol*. 2020;93(1109):20190147.
83. Gomes F, Faivre-Finn C, Fernandez-Gutierrez F, Ryder D, Bezjak A, Cardenal F, et al. Use of G-CSF and prophylactic antibiotics with concurrent chemo-radiotherapy in limited-stage small cell lung cancer: Results from the Phase III CONVERT trial. *Ann Oncol*. 2017;28(Suppl 2):ii69eii70.
84. Choi NC, Herndon 2<sup>nd</sup> JE, Rosenman J, Carey RW, Chung CT, Bernard S, et al. Phase I study to determine the maximum-tolerated dose of radiation in standard daily and hyperfractionated-accelerated twice-daily radiation schedules with concurrent chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1998;16(11):3528-36.
85. Bogart JA, Herndon 2<sup>nd</sup> JE, Lyss AP, Watson D, Miller AA, Lee ME, et al. 70 Gy thoracic radiotherapy is feasible concurrent with chemotherapy for limited-stage small-cell lung cancer: analysis of Cancer and Leukemia Group B study 39808. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2004;59(2):460-8.
86. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(8):1116-25.
87. Yang L, Liu L, Yang Y, Lei Y, Wang T, Wu X, et al. Twice-daily vs. higher-dose once-daily thoracic radiotherapy for limited-disease small-cell lung cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(27):e20518.
88. Hu X, Bao Y, Zhang L, Chen YY, Li XX, Wang WH, et al. Omitting elective nodal irradiation and irradiating postinduction versus preinduction chemotherapy tumor extent for limited-stage small cell lung cancer: interim analysis of a prospective randomized noninferiority trial. *Cancer*. 2012;118(1):278-87.
89. Liengswangwong V, Bonner JA, Shaw EG, Foote RL, Frytak S, Eagan RT, et al. Limited-stage small-cell lung cancer: patterns of intrathoracic recurrence and the implications for thoracic radiotherapy. *J Clin Oncol*. 1994;12(3):496-502.
90. van Loon J, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, et al. Selective nodal irradiation on basis of (18)FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;77(2):329-36.
91. Shirvani SM, Komaki R, Heymach JV, Fossella FV, Chang JY. Positron emission tomography/computed tomography-guided intensity-modulated radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012;82(1):e91-97.
92. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, Spring Kong F-M, Bradley JD, Vogelius IS, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S70-6.
93. Gagliardi G, Constine LS, Moiseenko V, Correa C, Pierce LJ, Allen AM, et al. Radiation dose-volume effects in the heart. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S77-85.
94. Speirs CK, DeWees TA, Rehman S, Molotievski A, Velez MA, Mullen D, et al. Heart dose is an independent dosimetric predictor of overall survival in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(2):293-301.
95. Kirkpatrick JP, van der Kogel AJ, Schultheiss TE. Radiation dose-volume effects in the spinal cord. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S42-9.
96. Werner-Wasik M, Yorke E, Deasy J, Nam J, Marks LB. Radiation dose-volume effects in the esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010;76(3 Suppl):S86-93.
97. Han D, Hao S, Tao C, Zhao Q, Wei Y, Song Z, et al. Comparison of once daily radiotherapy to 60 Gy and twice daily radiotherapy to 45 Gy for limited stage small cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2015;6(5):643-8.
98. Arriagada R, Kramar A, Le Chevalier T, De Cremon H. Competing events determining relapse-free survival in limited small-cell lung carcinoma. The French Cancer Centers' Lung Group. *J Clin Oncol*. 1992;10(3):447-51.
99. Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, Thiriaux J, Libert P, Sergysels R, et al. Prognostic factor for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4 consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. *Cancer*. 2000;89(3):523-33.
100. Komaki R, Cox JD, Whitson W. Risk of brain metastases from small-cell carcinoma of the lung related to the length of survival and prophylactic irradiation. *Cancer Treat Rep*. 1981;65(9-10):811-14.
101. Arriagada R, Le Chevalier T, Borie F, Rivière A, Chomy P, Monnet I, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. *J Natl Cancer Inst*. 1995;87(3):183-90.
102. Aupérin A, Arriagada R, Pignon JP, Le Pécoux C, Gregor A, Stephens RJ, et al. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1999;341(7):476-84.
103. Meert AP, Paesmans M, Berghmans T, Martin B, Mascaux C, Vallot F, et al. Prophylactic cranial irradiation in small cell lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *BMC Cancer*. 2001;1:5.
104. Le Pécoux C, Dunant A, Senan S, Wolfson A, Quoix E, Faivre-Finn C, et al. Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet Oncol*. 2009;10(5):467-74.
105. Wolfson AH, Bae K, Komaki R, Meyers C, Movsas B, Le Pécoux C, et al. Primary analysis of a phase II randomized trial Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0212: Impact of different total doses and schedules of prophylactic cranial irradiation on chronic neurotoxicity and quality of life for patients with limited-disease small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;81:77-84.

106. Lok BH, Ma J, Foster A, Perez CA, Shi W, Zhang Z, et al. Factors influencing the utilization of prophylactic cranial irradiation in patients with limited-stage small cell lung cancer. *Adv Radiat Oncol.* 2017;2:548-54.
107. Gondi V, Tomé WA, Mehta MP. Why avoid the hippocampus? A comprehensive review. *Radiother Oncol.* 2017;97(3):370-76.
108. Danyasz W, Parsons CG, Karcz-Kubicha M, Schwaier A, Popik P, Wedzony K, et al. GlycineB antagonists as potential therapeutic agents. Previous hopes and present reality. *Amino Acids.* 1998;14:235-9.
109. Lancelot E, Beal MF. Glutamate toxicity in chronic neurodegenerative disease. *Prog Brain Res.* 1998;116:331-47.
110. Monje ML, Mizumatsu S, Fike JR, Palmer TD. Irradiation induces neural precursor-cell dysfunction. *Nat Med.* 2002;8(9):955-62.
111. Brown PD, Gondi V, Pugh S, Tome WA, Wefel JS, Armstrong TS, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: Phase III trial NRG oncology CC001. *J Clin Oncol.* 2020;38(10):1019-29.
112. Gondi V, Hermann BP, Mehta MP, Tomé WA. Hippocampal dosimetry predicts neurocognitive function impairment after fractionated stereotactic radiotherapy for benign or low-grade adult brain tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;85(2):348-54.
113. Brown PD, Parsons MW, Rusthoven CG, Gondi V. Hippocampal avoidance prophylactic cranial irradiation: A new standard of care? *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3093-96.
114. Belderbos JSA, De Ruyscher DKM, De Jaeger K, Koppe F, Lambrecht MLF, Lievens YN, et al. Phase 3 Randomized trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampus avoidance in SCLC (NCT01780675). *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):840-9.
115. Rodríguez de Dios N, Couñago F, Murcia-Mejía M, Rico-Oses M, Calvo-Crespo P, Samper P, et al. Randomized phase III trial of prophylactic cranial irradiation with or without hippocampal avoidance for small-cell lung cancer (PREMER): A GICOR-GOECF-SEOR study. *J Clin Oncol.* 2021;39(28):3118-27.